

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 85400072.6

Date de dépôt: 16.01.85

Int. Cl.⁴: **C 07 D 473/06**

C 07 D 473/04, C 07 D 473/08
C 07 D 473/12, C 07 D 473/10
A 61 K 31/52

Priorité: 17.01.84 FR 8400659

Date de publication de la demande:
24.07.85 Bulletin 85/30

Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Demandeur: **ADIR**
22, rue Garnier
F-92200 Neuilly-sur-Seine(FR)

Inventeur: **Regnier, Gilbert**
avenue du Plessis
F-92290 Chatenay Malabry(FR)

Inventeur: **Guillonnet, Claude**
21, Rue des Bergers
F-92140 Clamart(FR)

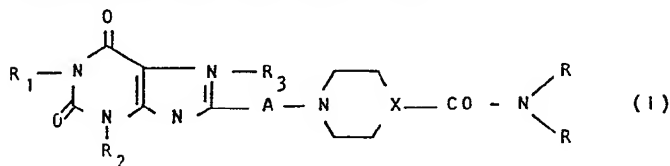
Inventeur: **Duhault, Jacques**
14 bis rue Paul Demange
F-78290 Croissy S/Seine(FR)

Inventeur: **Roman, François**
10 rue de Dieppe
F-92400 Courbevoie(FR)

Mandataire: **Reverbori, Marcelle et al,**
ADIR 22 Rue Garnier
F-92200 Neuilly-sur-Seine(FR)

Nouveaux dérivés de la xanthine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Nouveaux dérivés de la xanthine utilisables comme médicaments, et répondant à la formule :



dans laquelle :

R_1 est hydrogène ou alcoyle de C1 à C5 ;
 R_2 est hydrogène ou alcoyle de C1 à C5 comportant éventuellement une double liaison, ou benzyle ;
 R_3 est hydrogène ou méthyle ;
 A est $-(CH_2)_n-$ (n étant un nombre entier de 1 à 4) éventuellement substitué, lorsque n est supérieur à 1, par un hydroxyle ;

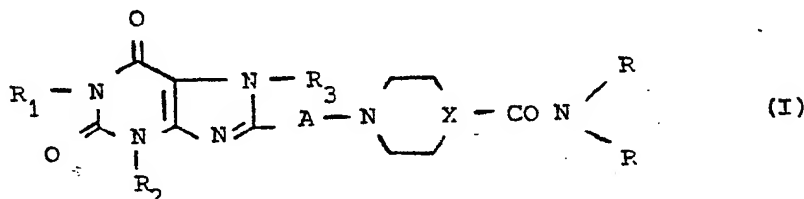
X est un azote ou $>CH-NH$; et
 les substituants R sont chacun alcoyle de C1 à C5 ou forment ensemble une chaîne polyméthylénique de C4 à C6, comportant éventuellement un oxygène ou un soufre.

Les nouveaux composés et leurs sels physiologiquement tolérables peuvent être utilisés en thérapeutique notamment dans le traitement de la migraine et de l'asthénie.

NOUVEAUX DERIVES DE LA XANTHINE, LEURS PROCEDES DE
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
LES RENFERMANT.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la xanthine, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Elle concerne particulièrement les dérivés de la
5 xanthine de formule générale I :



dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée,
- 10 R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, et comportant éventuellement une double liaison, ou un radical benzyle ;

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

A représente une chaîne polyméthylénique $-(CH_2)_n-$ dans laquelle n représente un nombre entier variant de 1 à 4, éventuellement substituée, lorsque n est supérieur à 1, par un radical hydroxyle ;

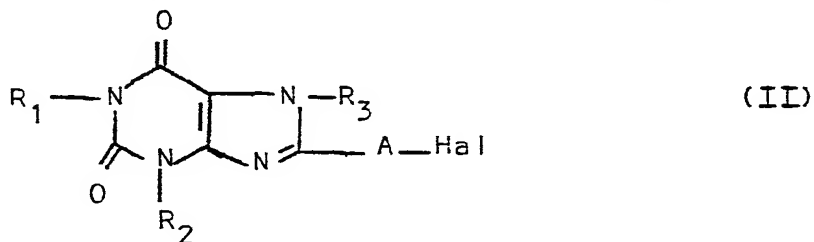
X représente un atome d'azote ou un radical $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-NH- \\ \diagdown \end{array}$; et

les substituants R représentent chacun un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou forment ensemble une chaîne polyméthylénique ayant de 4 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement un atome d'oxygène ou de soufre, formant ainsi avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique renfermant un ou deux hétéro-atomes.

L'art antérieur est représenté par des xanthines substituées en position -1 ou -7 par une chaîne amino-alkyle, et possédant des activités coronarodilatatrices (BSM 5086) antiischémiques myocardiques (EP 68544) ou antiallergiques (EP 21103). Les xanthines de la présente invention, substituées en position-8, possèdent d'une façon inattendue des propriétés antispasmodiques et psychostimulantes, et franchissant la barrière hemo-méningée, trouvent leur application thérapeutique comme anti-migraineux ou psychotropes.

La présente invention a pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I caractérisé en ce que :

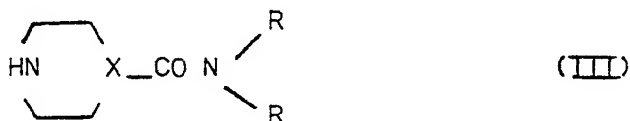
- l'on condense un dérivé halogéné de formule générale II



- 3 -

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et A ont les significations précédemment définies, et Hal représente un atome de chlore ou de brome,

- avec un dérivé de formule générale III :



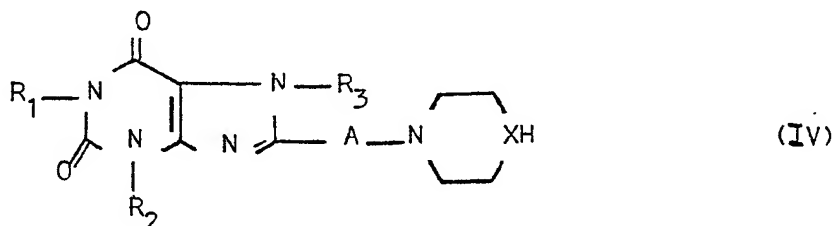
dans laquelle X et R ont les significations énoncées précédemment.

La condensation s'effectue de préférence dans un solvant choisi parmi les alcools renfermant jusqu'à 4 atomes de
 10 carbone, tel que par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol ou le butanol. Il est avantageux d'opérer à une température comprise entre 80 et 110°C, en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction. Cet accepteur peut être par exemple une amine tertiaire telle
 15 que la triéthylamine ou un excès du dérivé aminé de formule III utilisé pour la réaction.

La présente invention a aussi pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I,

caractérisé en ce que :

20 - l'on condense un dérivé aminé de formule générale IV :



- 4 -

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A et X ont les significations précédemment définies,

- avec un dérivé halogéné de formule générale V :



5 dans laquelle R a la signification énoncée précédemment et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Il est particulièrement avantageux d'effectuer la condensation dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne, le dioxane ou la pyridine, à une
10 température comprise entre 20 et 60°C, en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction. Comme accepteur, on peut utiliser par exemple la triéthylamine ou la pyridine.

Ces nouveaux dérivés (I) ainsi obtenus peuvent être
15 transformés en sels d'addition avec les acides, sels qui font, à ce titre, partie de la présente invention. Comme acides utilisables pour la formation de ces sels, on peut citer, par exemple, dans la série minérale : les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, et
20 dans la série organique : les acides acétique, propionique, maléique, fumarique, tartrique, citrique, oxalique, benzoïque, méthane sulfonique et iséthionique.

Ces nouveaux dérivés (I) peuvent être purifiés par des méthodes physiques telles que cristallisation, chromatographie ou chimiques telles que formation de sels d'addition
25 avec des acides et décomposition de ces sels par des agents alcalins.

Les matières premières de formule générale II ont été préparées selon les techniques décrites dans la demande de
30 brevet français déposée le 28 Juillet 1982 sous le N° 82.13.155.

Les matières premières de formule générale IV ont été préparées par débenzylation au moyen d'hydrogène, en présence de charbon palladié sous pression des dérivés benzylés correspondants, eux-mêmes préparés selon la demande
5 de brevet français N° 82.13.155 du 28 Juillet 1982.

Les dérivés de formule générale I et leurs sels physiologiquement tolérables possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes, notamment des propriétés anti-migraineuse et psychotonique centrale.

10 Les dérivés étudiés présentent une activité spasmolytique mise en évidence in vitro sur préparation isolée de taenia coli de cobaye (FERRARI M. et CARPENEDOF ; Arch. Int. Pharmacol (1968) 174, 223). Ces substances inhibent la contraction qui accompagne la dépolarisation de membrane
15 provoquée par les ions K^+ et la contraction provoquée par le Ca^{++} extracellulaire. Les doses efficaces moyennes (DE_{50}) varient selon les produits de $2.10^{-5}M$ à $8.10^{-4}M$.

D'autre part, ces composés inhibent l'activité enzymatique de la phospho-diesterase responsable de la dégradation
20 du 3',5'-adénosine monophosphate cyclique. L'accumulation intracellulaire de cette substance peut également expliquer la relaxation des fibres musculaires lisses. Lorsque la source enzymatique est un broyat de cerveau de rat, la concentration inhibitrice moyenne (CI_{50}) est située entre
25 $1,5 - 10^{-5}M$ et $1.10^{-4}M$ (NAIR K.G., Biochem (1966), 5, 150). Dans les mêmes conditions expérimentales, la théophylline a une CI_{50} de $1,2. 10^{-4}M$.

Ces dérivés (I) sont peu toxiques ; leur dose létale moyenne (DL_{50}) est supérieure à 800 mg/kg per os.

30 Il ont, de plus, un effet stimulant du système nerveux central dès la dose de 50 mg/kg per os chez le cobaye. Un effet analgésique (selon la méthode de la plaque chauffante,

WOOLFE G. et Mc DONALD A.D., J.P.E.T. (1964) 80, 300) a pu être observé chez la souris NMRI pesant 26 g, après administration orale de certains dérivés (I) à la dose de 50 mg/kg. Cette activité a également été mise en évidence par le test
5 à la phénylbenzoquinone, chez la souris CD. A la dose de 50 mg/kg per os, les composés de formule générale I ont une activité antalgique supérieure ou égale à celle de l'aspirine.

Ces propriétés analgésiques, jointes aux effets sur la
10 contraction des fibres lisses permettent l'utilisation des dérivés de formule générale I dans le traitement de la migraine, en particulier pendant la période initiale qui comporte une phase de vaso-constriction.

Ces dits composés peuvent également être utilisés dans
15 le traitement de l'asthénie, du fait de leur activité psychotonique centrale.

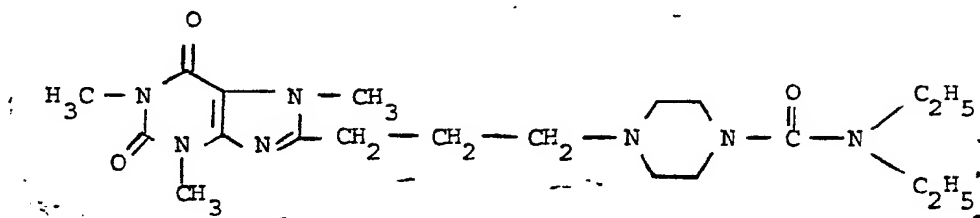
La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé de formule générale I, ou un de ses sels physiologiquement tolérables, mélangé ou associé à un excipient
20 pharmaceutique approprié.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues sont présentées avantageusement sous des formes diverses telles que, par exemple, comprimés, dragées, gélules, glossettes ou
25 préparations galéniques appropriées pour une administration sublinguale, suppositoires, solutions injectables ou buvables ainsi que sous des formes adaptées à l'administration par aérosol.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif,
30 illustrent l'invention. Les points de fusion, sauf mention contraire, ont été déterminés à la platine chauffante de Kofler.

Exemple 1 :

Triméthyl-1,3,7 [(diéthylaminocarbonyl-4-pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine.

5 Première méthode :

On chauffe pendant 20 heures à reflux une solution de 21,1 g de triméthyl-1,3,7 (bromo-3 propyl)-8 xanthine fondant à 130°C et de 24,7 g de diéthylcarbamido-1 pipérazine (Eb/0,15 mm Hg = 116-122°C) dans 530 ml d'éthanol.

- 10 Ensuite, on évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu par 200 ml de NaHCO₃ 10 % et 200 ml de CH₂Cl₂. On décante et sèche la solution organique sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et purifie le mélange par chromatographie flash sur 1200 g de silice
- 15 (0,063-0,2) en éluant avec un mélange CH₂Cl₂ -CH₃OH (92,5/7,5). Après évaporation des éluats, on obtient 17,3 g de triméthyl-1,3,7 [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, sous forme de cristaux blanc crème fondant à 112°C.

- 20 Les matières premières utilisées dans ce procédé ont été préparées essentiellement selon les techniques décrites dans la demande de brevet français N° 82.13155 du 28 Juillet 1982.

Deuxième méthode :

A une solution de 8 g de triméthyl-1,3,7 (pipérazino-3 propyl)-8 xanthine (huile) dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre contenant 2,5 g de triéthylamine ; on ajoute en 15 minutes à la température de 10°C, 3,5 g de chlorure de diéthyl carbamyle. Après une heure à température ambiante, on chauffe le mélange pendant 1 heure à 50°C, puis refroidit et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est traité comme dans la première méthode. On obtient 7 g de cristaux de triméthyl-1,3,7 [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine fondant à 112°C.

La triméthyl-1,3,7 (pipérazino-3 propyl)-8 xanthine de départ a été préparée par débenzylation par l'hydrogène en présence de charbon palladié, sous une pression d'environ 3.10⁶ Pa, de la triméthyl-1,3,7 [(benzyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, elle-même préparée comme mentionné dans la demande de brevet français N° 82.1355 du 28 Juillet 1982.

Exemples 2 à 15 :

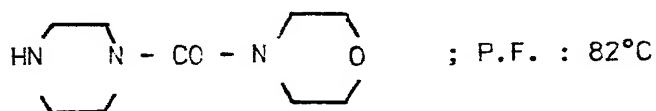
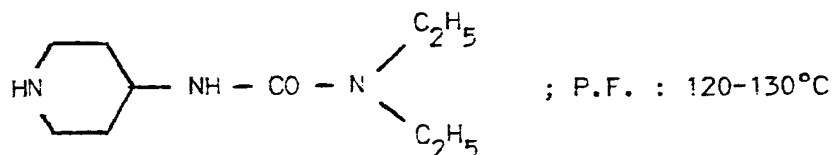
Les dérivés suivants ont été préparés selon les méthodes décrites dans l'exemple 1.

- 2) Diméthyl-1,7 isobutyl-3 [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, P.F. : 118°C (chlorure de méthylène).
- 3) Diméthyl-1,7 n.propyl-3 [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, P.F. du fumarate correspondant : 161°C (n.propanol-éther)
- 4) Ethyl-1 isobutyl-3 méthyl-7 [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, P.F. : 101°C (chlorure de méthylène)

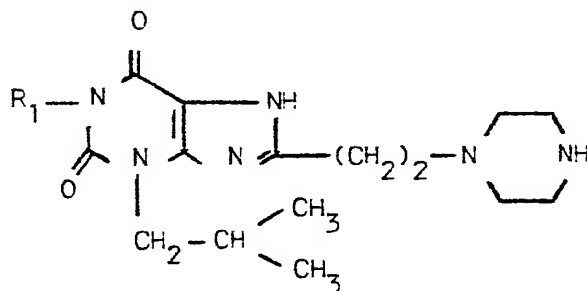
- 5) Méthyl-1 isobutyl-3 (diéthylamino carbonyl-4 pipérazino-méthyl)-8 xanthine, dont le chlorhydrate est un produit amorphe.
- 6) Diméthyl-1,3 [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-2 éthyl]-8 xanthine, P.F. (capillaire) : 152-153 :°C (chlorure de méthylène).
- 7) Triméthyl-1,3,7 [(diéthylamino carbonyl-4 pipérazino)-2 éthyl]-8 xanthine, P.F. (capillaire) du difumarate correspondant : 185 - 186 :°C (n. propanol-éther)
- 8) Diméthyl-1,3 [(diéthylamino carbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, P.F. : 177°C (chlorure de méthylène).
- 9) Benzyl-3 [(diéthylamino carbonyl-4 pipérazino)-2 éthyl]-8 xanthine, P.F. : 170°C (acétate d'éthyle).
- 10) Triméthyl-1,3,7 [(pipéridino carbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, P.F. : 152°C (éthanol).
- 11) Triméthyl-1,3,7 [(morpholino carbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine, P.F. : 162°C (chlorure de méthylène).
- 12) Triméthyl-1,3,7 [(diéthylamino carbonylamino-4 pipéridino)-3 propyl]-8 xanthine, P.F. : 156°C (chlorure de méthylène).
- 13) Diméthyl-3,7 [(diéthylamino carbonyl-4 pipérazino)-2 hydroxy-1 éthyl]-8 xanthine.
- 14) Triméthyl-1,3,7 [(diéthylamino carbonyl-4 piperazino)-2 hydroxy-1 éthyl]-8 xanthine.

15) Diméthyl-3,7 [(diéthylamino carbonyl-4 pipérazino)-2 éthyl] -8 xanthine.

Les matières premières, utilisées pour la synthèse des composés ci-dessus, autres que celles décrites dans la demande de brevet français n° 82.13 155 du 28 juillet 1982 sont les suivantes :



et les dérivés de formule :



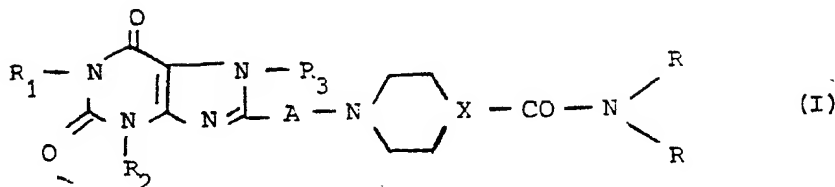
$R_1 = H$, P.F. (capillaire) du dichlorhydrate : 194-198°C

$R_1 = CH_3$, P.F. (capillaire) du dichlorhydrate : 165-175°C.

préparés par débenzylation, sous hydrogène, en présence de charbon palladié sous une pression de 10^7 Pa, des dérivés benzylés correspondants.

REVENDICATIONS

1) Les dérivés de la xanthine de formule générale I :



dans laquelle :

- 5 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ;
- 10 R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et comportant éventuellement une double liaison, ou un radical benzyle ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- 15 A représente une chaîne polyméthylénique $-(CH_2)_n-$ dans laquelle n représente un nombre entier variant de 1 à 4, éventuellement substitué lorsque n est supérieur à 1 par un radical hydroxyle ;
- X représente un atome d'azote ou un radical $\begin{array}{c} \diagup \\ CH - NH - \\ \diagdown \end{array}$;
et
- 20 les substituants R représentent chacun un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou forment ensemble une chaîne polyméthylénique ayant de 4 à 6 atomes de carbone comportant éventuellement un atome d'oxygène ou de soufre,

formant ainsi avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique renfermant un ou deux hétéro-atomes.

2) Les sels des composés de la revendication 1 avec des acides appropriés.

5 3) Les sels selon la revendication 2 qui sont physiologiquement tolérables.

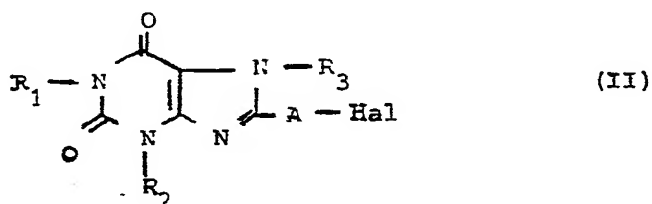
4) La triméthyl-1,3,7, [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine.

10 5) La diméthyl-1,7 isobutyl-3 [(diéthylaminocarbonyl-4 pipérazino)-3 propyl]-8 xanthine.

6) La triméthyl-1,3,7, [(diéthylaminocarbonylamino-4 pipéridino)-3 propyl]-8 xanthine.

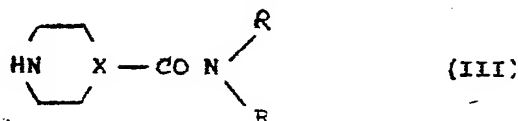
7) Le procédé de préparation des composés de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense :

15 - un dérivé halogéné de formule générale II :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et A ont les significations définies dans la revendication 1 et Hal représente un atome de chlore ou de brome,

- avec un dérivé de formule générale III :

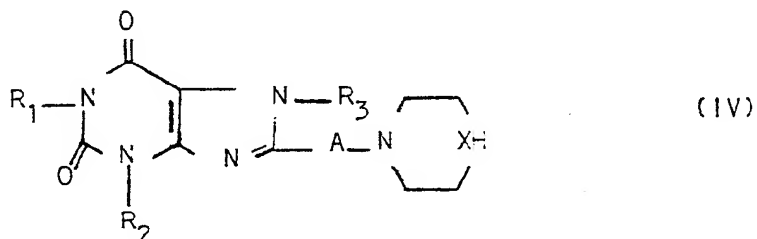


dans laquelle X et R ont les significations énoncées dans la revendication 1.

8) Le procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on effectue la condensation dans un solvant approprié, à une température comprise entre 80 et 110°C, en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction.

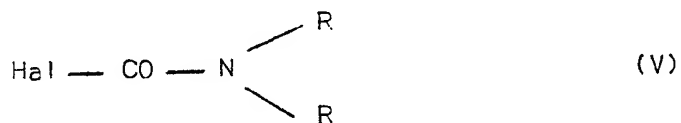
9) Le procédé de préparation des composés de la revendication 1 caractérisé en ce que l'on condense :

- un dérivé aminé de formule générale IV :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A et X ont les significations énoncées dans la revendication 1, .

- avec un dérivé halogéné de formule générale V :



15 dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1 et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

10) Le procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on effectue la condensation dans un solvant adéquat à une température comprise entre 20 et 60°C, en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction.

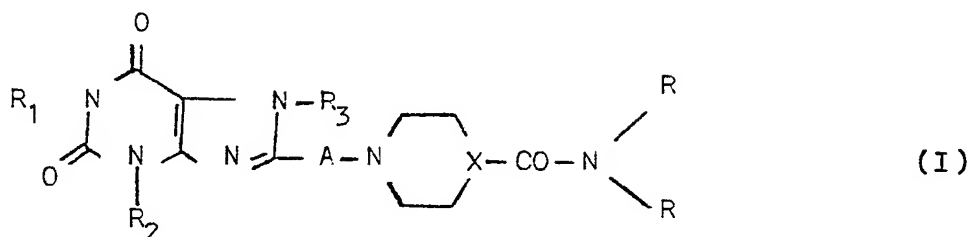
20

11) Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon les revendications 1 ou 3 à 6, avec les excipients pharmaceutiques appropriés.

5 12) Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 présentées sous une forme convenant pour le traitement de la migraine et de l'asthénie.

REVENDICATION

Procédé de préparation des dérivés de la xanthine de formule générale I :



5 dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ;

10 R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et comportant éventuellement une double liaison, ou un radical benzyle ;

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

15 A représente une chaîne polyméthylénique $-(CH_2)_n-$ dans laquelle n représente un nombre entier variant de 1 à 4, éventuellement substitué lorsque n est supérieur à 1 par un radical hydroxyle ;

20 X représente un atome d'azote ou un radical $\begin{array}{c} \diagup \\ CH - NH - \\ \diagdown \end{array}$;
et

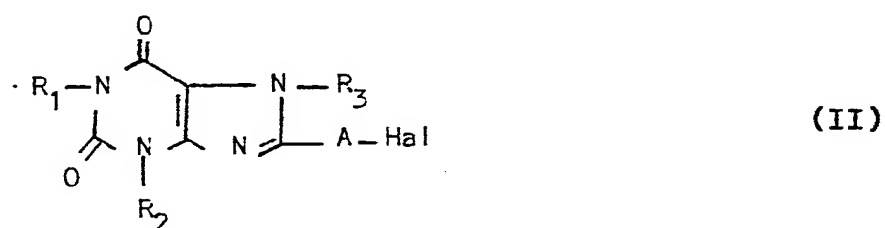
les substituants R représentent chacun un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou forment ensemble une chaîne polyméthylénique ayant de 4 à 6 atomes de carbone comportant éventuellement un atome d'oxygène ou de soufre,

formant ainsi avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocyclique renfermant un ou deux hétéro-atomes ;

et de leurs sels d'addition avec des acides appropriés,

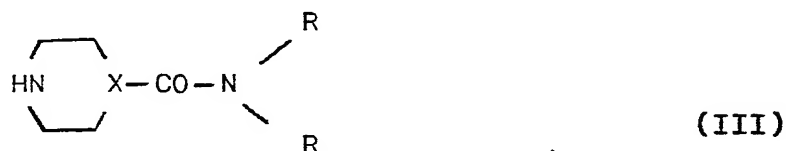
caractérisé en ce que l'on condense soit :

- 5 a) un dérivé halogéné de formule générale II :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et A ont les significations définies précédemment et Hal représente un atome de chlore ou de brome,

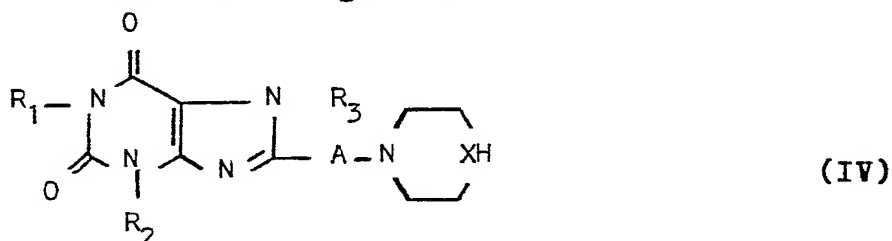
- 10 - avec un dérivé de formule générale III :



dans laquelle X et R ont les significations énoncées précédemment;

soit :

- un dérivé aminé de formule générale IV :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , A et X ont les significations énoncées précédemment,

- avec un dérivé halogéné de formule générale V :



5 dans laquelle R et Hal sont tels que définis précédemment,

et si on le désire, on traite les dérivés ainsi obtenus, avec des acides appropriés, pour donner les sels d'addition correspondants.